

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE 261
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HESSE DIDIER

Né le 17 Mars 1901, à Paris

FOIE ET INSULINE

**Recherches expérimentales
sur les destinées du glycogène hépatique**

INSULINE ET FONCTION LIPOGÉNIQUE DU FOIE

(Travail du Laboratoire de M. le Professeur ABRAMI)

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, Place de l'Odéon

1936

ANNÉE 1936

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HESSE DIDIER

Né le 17 Mars 1901, à Paris

FOIE ET INSULINE

Recherches expérimentales
sur les destinées du glycogène hépatique

INSULINE ET FONCTION LIPOGÉNIQUE DU FOIE

(Travail du Laboratoire de M. le Professeur ABRAMI)

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LIPSCHUTZ

4, Place de l'Odéon

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	N.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho- pédie	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale.....	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SERGENT.
Clinique propédeutique.....	BEZANÇON.
Clinique de la Tuberculose.....	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie médicale.....	BERNARD ETIENNE.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Histologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Urologie	FEY.
Parasitologie	GALLIARD.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES
Physiologie	GAYET.
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Obstétrique	LACOMME.
Obstétrique	LANTUÉJOL.
Pathologie médicale.....	LAROCHE Guy.
Pathologie expérimentale.....	LEMAIRE.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Neurologie et Psychiatrie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie médicale.....	MOUQUIN.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Pathologie chirurgicale.....	PETIT-LUTAILLIS.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Physiologie	RICHET.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Pathologie chirurgicale.....	SENÈQUE.
Pathologie expérimentale.....	TROISIER.
Pathologie médicale.....	TURPIN.
Obstétrique	VIGNES.
Pathologie chirurgicale.....	WILMOTH.
Hydrologie	BEZANÇON Justin.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.....	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	N.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUENU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY- RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
GUENIOT.			
LE LORIER.			
LEVY-SOLAL.			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.
Stomatologie.....	GREY.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

M. le Professeur LEMIERRE

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse, et
dont l'inoubliable enseignement
sera toujours présent à ma mé-
moire.*

A MON MAITRE

M. le Professeur ABRAMI

*Je dédie ce travail, fait sous son
inspiration et sous sa direction,
en témoignage de respectueuse
affection, d'ardente admiration
et de complet dévouement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat

Monsieur le Professeur CUNEO
Monsieur le Docteur DEVRAIGNE
Monsieur le Professeur LEMIERRE
Monsieur le Professeur LOEPER
Monsieur le Docteur LAFFITTE (*in memoriam*)
Monsieur le Docteur WEISSENBACH

Internat

Monsieur le Docteur LESNE
Monsieur le Docteur PRUVOST
Monsieur le Docteur RAVAUT (*in memoriam*)
Monsieur le Docteur SAINTON
Monsieur le Docteur HALBRON
Monsieur le Docteur CAMUS
Monsieur le Professeur ABRAMI

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*)
MM. les Docteurs Jacques-Charles BLOCH, L. de
GENNES, LEBLANC (*in memoriam*).
TZANCK, FERRAND, DEBRAY, FAROY,
Madame BERTRAND-FONTAINE.

CHAPITRE I

CONSIDERATIONS PRELIMINAIRES POINT DE DEPART DE NOS RECHERCHES

Depuis Claude Bernard il est admis que le sucre du sang provient du foie, qui emmagasine le sucre alimentaire sous forme de glycogène pour le rendre à la circulation au fur et à mesure des besoins énergétiques ou caloriques de l'organisme.

Le sucre sanguin est ensuite accumulé dans les muscles où il est brûlé sous forme de glycogène. Cette découverte, suivie moins d'un demi-siècle plus tard par les mémorables expériences de Von Mering et Minkowski sur les effets de l'extirpation du pancréas, a été le point de départ d'une série de recherches qui devaient aboutir à cette précieuse conquête thérapeutique qu'est l'insuline, hormone pancréatique indispensable à l'utilisation organique des glucides, et qui rend au diabétique grave privé fonctionnellement de son pancréas, incapable d'utiliser le glucose

et de le mettre en réserve dans son foie, ces possibilités physiologiques indispensables à la vie.

Or certaines constatations expérimentales sont troublantes en ce qui touche l'action de l'insuline, hormone d'utilisation des glucides.

On sait que l'injection d'une dose suffisante d'insuline fait baisser la glycémie. Qu'est devenu le sucre disparu de la masse sanguine ?

Le sucre a-t-il été brûlé ? Il ne le semble pas, et le métabolisme de base, le quotient respiratoire, la température centrale restent sans variations notables au cours de l'expérience (Bouckaert et Stricker, Tournade), que l'on ait injecté de l'insuline isolément ou en même temps qu'une solution de glucose. Quand bien même il y aurait (E. Hedon et L. Hedon [18]) une augmentation de la combustion des hydrates de carbone, cette dernière serait beaucoup trop faible « pour rendre compte de la quantité de sucre disparue du corps de l'animal insuliné ».

Le sucre a-t-il été mis en réserve sous forme de glycogène.

Dans les muscles, on constate (Rathery et ses collaborateurs, Tournade) que le taux du glycogène reste constant ou même diminue.

Quelle est alors le comportement du glycogène hépatique ?

Les opinions ont jusqu'ici quelque peu divergé, et nous reviendrons sur ce point en discutant plus loin les résultats de nos expériences personnelles, mais il semble dorénavant bien établi que dans la plupart

des cas, le glycogène hépatique diminue. Disons tout de suite que nous avons constamment observé cette diminution chez les quarante chiens sur lesquels portèrent nos recherches.

Nous nous trouvons donc devant la constatation suivante : sous l'influence de l'insuline, on voit disparaître une partie du sucre sanguin et du glycogène du foie, sans qu'ils aient été brûlés, ni accumulés dans les muscles sous forme de glycogène.

On est donc autorisé à supposer que les glucides disparus ont subi, sous l'influence de l'insuline, une transformation radicale.

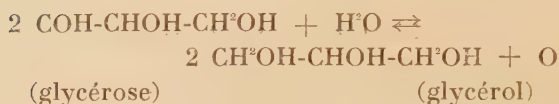
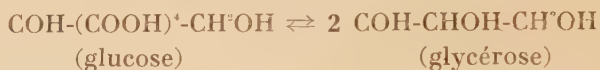
Nous nous sommes demandé s'il ne pouvait s'agir là d'une transformation par l'organisme du sucre en une autre des trois substances alimentaires fondamentales : graisses ou albumines, car l'interaction des métabolismes de ces trois substances est encore mal connue.

Nos recherches ont porté sur la transformation possible du sucre en graisse, dans le foie.

Chimiquement, une telle synthèse est très plausible. Les deux éléments constitutifs des graisses neutres sont le glycérol (ou glycérine), et les acides gras. La transformation possible et réversible du glucose en glycérol « ne fait pas de doute », (G. H. Roger [31]); « les faits les mieux établis tendent à faire admettre la formation secondaire des acides gras aux dépens des glucides », (A. Blanchetière [6]).

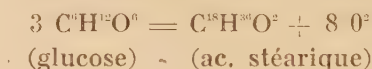
Cette transformation comporte un intermédiaire,

le glycérosc (aldéhyde glycérique), ainsi que l'expriment les formules suivantes :

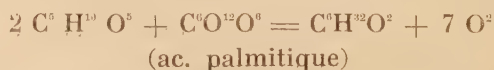


Le glucose est d'ailleurs encore capable de donner du glycérol en même temps que de l'aldéhyde éthylique.

Quant aux acides gras, leur formation, selon Fischer, peut s'expliquer par l'union de 3 molécules de glucose, ou de 6 molécules de glycérosc. Ainsi se constitueraient les acides oléique et stéarique :



L'acide palmitique serait produit par l'union de 2 pentoses avec 1 hexose :



Biologiquement, de nombreuses raisons permettent également de croire à la possibilité de cette transformation dans l'organisme.

Sans nous arrêter au règne végétal, qui nous montre la possibilité des synthèses métaboliques les plus frappantes, les plantes tirant des éléments minéraux du sol les glucides, les lipides et les protides qui les

constituent, nous ne rappellerons que quelques exemples bien connus qui soulignent la vraisemblance de l'hypothèse sus-énoncée, telle la production de la cire par les abeilles gorgées de miel, l'engraissement des bestiaux nourris de foin et de graminées.

Chez l'homme, il est de notoriété publique que l'absorption de sucre favorise l'enrichissement de l'organisme en graisses, et, point essentiel, l'insulinothérapie permet de provoquer, de faciliter ou d'accélérer les cures d'engraissement parfois d'ailleurs impossibles à réussir sans son aide.

Les physiologistes pensent depuis longtemps que c'est le foie qui est le siège de cette transformation : chez les animaux bien nourris, le foie se charge de graisses alors que leur alimentation comporte essentiellement des matières sucrées. Les oies destinées à l'industrie des « foies gras » sont gavées presque uniquement avec des féculents.

Chez le chien nourri exclusivement de féculents Claude Bernard a trouvé une augmentation considérable des graisses dans le foie. En donnant à des animaux une alimentation riche en hydrates de carbone et trop pauvre en lipides et en protides pour que la formation des matières grasses puisse être attribuée à la fixation des graisses alimentaires ou à une transformation métabolique des albumines, on constate que le foie s'enrichit en graisses.

Il faut d'ailleurs remarquer que si le sucre peut être transformé en graisses par l'organisme, et accumulé, en particulier dans le foie, inversement les lipi-

des du foie semblent bien être une réserve où l'organisme peut puiser pour ses besoins alimentaires : chez le nouveau-né, le foie est surchargé de graisse, qui disparaît en quelques jours, alors que le foie, déjà très riche en glycogène, s'enrichit encore.

Toutes ces raisons nous ont poussé à chercher si la diminution du glycogène hépatique, sous l'influence de l'insuline ne s'accompagnait pas d'une augmentation des lipides accumulés dans cet organe.

CHAPITRE II

CHOIX DES TECHNIQUES EXPERIMENTALES

1) CHOIX DE L'ANIMAL D'EXPÉRIENCE :

Nous avons choisi le chien comme animal d'expérience afin de pouvoir comparer entre eux les résultats obtenus chez un animal de même espèce, et parce que les dimensions suffisamment grandes du foie de cet animal permettent d'étudier chez le même sujet les variations de ses composants par prélèvements successifs. Il est en effet indispensable d'étudier chez le même animal le taux du glycogène et des graisses avant et après l'injection d'insuline, de préférence dans le même lobe, chose qui serait impossible sur des animaux de petites dimensions tels que la souris, le rat, le lapin.

II) CHOIX DE L'ANESTHESIQUE

Nous avons choisi comme anesthésique l'allyl-isopropyl--malonylurée (1), sans adjonction de mor-

(1) Somnifène B, ou Numal.

phine, ni de scopolamine, seul anesthésique qui ne nous ait pas semblé troubler, chez les animaux témoins, la composition du foie, spécialement en ce qui concerne les lipides. Nous avons employé des doses d'environ un demi centimètre cube (0 gr. 05 de Numal) par kilo d'animal. Le chien étant à jeun depuis 12 heures, recevait une injection intraveineuse de Numal à la suite de laquelle il était détaché de la table d'expériences, dès l'anesthésie obtenue, et couché dans une position de repos pendant 3 ou 4 heures, afin que les troubles du métabolisme liés à la légère agitation qui accompagne la contention forcée du chien se soient dissipés.

Au bout de ce temps, le foie était prélevé après laparotomie de la façon suivante :

III) TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Un lien plat de caoutchouc était serré autour d'un des lobes du foie et maintenu par une pince, une fraction d'environ 20 grammes était sectionnée au bistouri et immédiatement broyée au hachoir ou coupée en tranches très fines, techniques qui nous ont donné des résultats en tous points comparables.

L'hémostase étant vérifiée, l'abdomen était refermé et l'animal placé dans des conditions thermiques identiques à celles qui précédaient l'opération. Immédiatement après le prélèvement les animaux recevaient par voie intra-musculaire une dose variable d'insuline, et dans un temps variable après cette injec-

tion, en moyenne 1 heure, une seconde partie du même lobe était prélevée, en rejetant la partie qui avait subi la striction par le lien de caoutchouc. La seconde portion de foie était broyée comme la première, les différentes recherches étaient pratiquées sur les deux portions.

IV) TECHNIQUES CHIMIQUES

a) *Dosage du glycogène hépatique.*

Le foie, broyé immédiatement après son prélèvement, 5 gr. environ sont introduits dans un tube à centrifuger contenant à peu près 5 cc. de potasse à 60 % et préalablement taré.

Une pesée donne par différence le poids du foie introduit. Le tube à centrifuger est porté au bain-marie bouillant pendant 3 heures. A la solution ainsi obtenue sont ajoutés 2 volumes d'alcool à 95° pour précipiter le glycogène, qu'on laisse déposer pendant 12 heures. Après centrifugation, le précipité est lavé à la potasse alcoolique (15 % de KOH dans l'alcool à 66°) et centrifugé à nouveau, puis le glycogène est une dernière fois lavé à l'alcool à 66° et centrifugé.

Le glycogène est dissous dans 20 cc. d'eau tiède, et la solution est hydrolysée par HCl à 2,2 % à l'autoclave à 120° pendant une 1/2 heure.

Le sucre produit est dosé par la méthode de Bertrand et le poids de sucre trouvé multiplié par le coefficient 0,927 donne le poids du glycogène contenu dans la quantité de foie traitée.

b) *Dosage des lipides.*

Une quantité de foie broyé voisine de 5 grammes est pesée et mise à macérer dans 25 à 50 cc. d'alcool à 90° à froid pendant 24 heures.

Les lipides sont extraits en distillant à l'alcool bouillant avec l'appareil de Kumagawa pendant 6 à 12 heures. On extrait par l'éther bouillant (entre 45° et 50°) avec l'appareil de Kumagawa, le foie (presque entièrement délipidé par l'opération précédente) pendant 3 heures.

Les deux solutions obtenues — alcoolique et éthérée — sont évaporées, la première au bain-marie bouillant, la seconde au bain-marie à 50° -60°, jusqu'à siccité.

Les résidus des 2 solutions sont repris par l'éther anhydre, jusqu'à dissolution complète des lipides. Les solutions ainsi obtenues sont réunies et centrifugées.

Après décantation, la solution finale est introduite dans un récipient taré, qui est mis à l'étuve à 60° pendant 8 heures.

Après évaporation complète du solvant, les lipides sont pesés (à poids constant).

c) *Dosage du phosphore lipidique.*

Dans les lipides ainsi obtenus une partie aliquote est prélevée et le phosphore y est dosé par la méthode de Sorensen modifiée par Machebœuf.

d) *Dosage des glycémies.*

Sucre libre. Méthode de Bertrand (défécation mercurielle).

Sucre total. Méthode classique (Bierry et Rathery) avec défécation mercurielle.

e) *Résidu sec (Dosage de l'humidité du foie).*

Une quantité de foie broyé voisine de 5 grammes est pesée et desséchée à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant.

CHAPITRE III

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Nos recherches ont porté sur 40 chiens de grande taille, du poids moyen de 20 kilogrammes environ, mais il s'en faut que nous fassions figurer ici la totalité des dosages pratiqués.

Nous avons, en effet, impitoyablement éliminé de notre exposé les expériences au cours desquelles une cause d'erreur nous avait semblé pouvoir se glisser.

C'est ainsi que nous avons écarté les observations ayant trait aux chiens ayant présenté, pendant leur sommeil anesthésique, de la polypnée, des tressaillements musculaires, susceptibles de modifier leurs combustion, ainsi que ceux chez lesquels l'hémostase du foie n'était pas demeurée rigoureuse.

Nous insistons sur la nécessité absolue qu'il y a à débarrasser le chien, dès l'anesthésie obtenue, de toute muselière, de tout lien susceptible d'entraver d'une façon quelconque sa respiration et sa circulation.

On devra éviter également avec soin le refroidissement de l'animal pendant l'attente, ainsi qu'un choc opératoire trop marqué, l'intervention devant être pratiquée aussi rapidement que possible.

Les appareils servant à broyer le foie doivent être rigoureusement nettoyés et en particulier dégraissés et séchés avant chaque broyage.

Les dosages doivent suivre immédiatement le broyage afin d'éviter toute modification in vitro des éléments constitutifs du foie.

Une cause d'erreur expérimentale qui jusqu'ici ne nous a pas semblé signalée est liée à l'injection de l'insuline elle-même. Ce fait est apparu au cours de l'expérience suivante.

Un chien est anesthésié au Numal. On lie son aorte au-dessus du tronc coélique et sa veine cave inférieure au-dessus du foie. La circulation est ainsi limitée à la partie sus-diaphragmatique de l'animal. 400 unités d'insuline sont injectées à cet animal de 20 kilogrammes, dans les muscles de l'épaule. La glycémie avant l'injection est de 1 gr. pour 1000, une heure après elle s'élève à 1 gr. 30 pour 1000, ayant ainsi donc augmenté apparemment de 30 pour 100. Nous nous sommes demandé s'il ne s'agissait pas là d'une augmentation réelle du glucose du sang. Il n'en était rien, et nous constatâmes que la solution d'insuline employée avait un fort pouvoir réducteur à l'égard de la liqueur de Fehling, qui rendait parfaitement compte de l'augmentation apparente trouvée.

Une enquête nous permit d'apprendre que cette

insuline commerciale était livrée en solution glucosée. Nous avons recherché si l'insuline elle-même ne possédait pas un pouvoir réducteur. Sur des échantillons d'insuline de différentes provenances, et de différentes époques de fabrication, nous avons recherché le pouvoir réducteur parallèlement au pouvoir hypoglycémiant. Chez le lapin, un échantillon, entre autres, datant de 5 ans, qui ne réduisait plus la liqueur de Fehling, avait encore un pouvoir hypoglycémiant considérable.

Dix unités de cette insuline, injectées dans les muscles d'un lapin de 2 kgr. 500, firent baisser sa glycémie de 1 gr. pour 1000 à 0 gr. 50 pour 1000 en une heure, soit une baisse de 50 %.

Le pouvoir réducteur des solutions d'insuline commerciales n'est donc pas lié à la constitution chimique même de l'insuline, mais bien à la présence de corps réducteurs étrangers à cette dernière, et destinés à sa conservation.

Il n'en reste pas moins vrai que *la présence de glucose ou d'autres corps réducteurs dans les solutions d'insuline commerciales risque d'introduire une cause d'erreur dans les travaux expérimentaux.*

Cette observation nous semble importante, étant donné les recherches qui ont été pratiquées in vitro par certains auteurs.

En ce qui concerne nos recherches, la quantité de glucose introduite dans le torrent circulatoire était insignifiante, et ne pouvait être génératrice d'erreurs,

—

Glycémie totale		Glycémie totale	
avant	insuline	après	insuline
2,44 % (1,22 litre + 1,22 protéid.)	2,12 % (0,92 litre + 1,20 protéid.)		
2,19 % (1,09 litre + 1,10 protéid.)	2,10 % (1,04 litre + 1,06 protéid.)		

LE CHLORALOSE
CAUSE
D'ERREUR

variant entre 0,5 % et 1 %

l'insuline employée par nous (1) ne contenant en effet que 0 gr. 0025 de glucose par unité clinique.

*
**

Un premier groupe, dont les résultats sont notés sur le tableau I, nous a montré un premier fait important : le glycogène du foie diminue notablement pour des doses relativement faible d'insuline (2 à 2 1/2 unités par kilogr. d'animal, chiens C 2 et C 3) alors que la glycémie n'a baissé que légèrement. Chez C3, en vingt minutes, le glycogène baisse de 32 % (7 grammes par kilogr. de foie frais) alors que la glycémie ne baisse que de 4,6 % pour le sucre libre (0 gr. 05 par litre de sang), de 4 % pour le sucre total (0 gr. 09 par litre de sang).

L'hypoglycémie est un peu plus marquée, au bout d'une heure chez C2, mais la disproportion persiste entre la baisse du glycogène : 40 % (14 grammes par kilogr. de foie frais) et l'hypoglycémie : 13 % (0 gr. 32 de sucre total par litre de sang).

La baisse du glycogène semble donc plus précoce et plus intense que l'hypoglycémie qui ne se déclenche que plus tard.

Ainsi donc la baisse du glycogène hépatique ne peut elle être considérée comme compensatrice de l'hypoglycémie, puisqu'elle la précède.

Un second point nous semble devoir être souligné tout particulièrement. Les chiens de ce premier groupe

(1) Endopancrine.

ayant été tous anesthésiés au chloralose, les chiens témoins C4 et C7, qui n'avaient pas reçu d'insuline, ont présenté une notable augmentation des graisses du foie. (+ 12 % et + 15,2 %).

Le chloralose est donc susceptible, à lui seul, de provoquer une modification des lipides et il ne pouvait être utilisé pour le genre de recherches que nous nous proposons.

Nous avons vérifié par ailleurs, la constance de la teneur d'un même lobe de foie en glycogène et en lipides.

Le chien C6, entre autres, nous a confirmé que les taux de glycogène et de lipides de deux fractions du même lobe du foie, l'une périphérique, l'autre centrale, sont identiques.

Jacques Houget, qui a consacré une importante étude à la composition des muscles, du foie et du sang de chiens normaux, reprenant les études de Kulz, de Rathery et de ses collaborateurs, trouve des variations faibles d'un fragment à l'autre du foie, en ce qui concerne les lipides, et des différences de teneur plus importantes, pour ce qui est des glucides, chez les deux chiens sur lesquels ont porté cette recherche.

Aussi avons nous tenu à prélever toujours nos deux échantillons sur le même lobe, où les variations de ces deux composants sont insignifiantes, et ici réapparaît la nécessité de l'expérimentation sur des animaux de taille suffisante.

TABLEAU II

Pour 1.000 grammes de matière fraîche

Numéro d'ordre du chien	Poids en kilogs	Dose de Numal	Dose totale d'insuline	Dose d'insuline par kilog	Intervalle	Glycémie			Lipides			Glycémie		
						avant insuline	après insuline	Variation %	avant insuline	après insuline	Variation %	avant insuline	après insuline	Variation %
N 10	15	8 cc	60	4 u	0 h 20'	76	67	-12%	48	49	+2%			
N 12	25	10 cc	100	4 u	1 h	40	31	-22,5%	55,4	59,4	+7,2%			
N 13	28	16 cc	0 (Témoin)	0	1 h	39	37,8	-2,5%	53,4	54,4	+1,8%			
N 14	20	12 cc	100	5 u	1 h	23,7	17,5	-26%	55,6	63,2	+13,6%			
N 20	20	13 cc	200	10 u	1 h	32	21	-33%	62	70	+13%			
N 21	19	11 cc	0 (Témoin)	0	1 h	35	38	+8%	55,8	56	+0,3%			
N 22	25	13 cc	300	12 u	1 h	22,2	18,4	-17,2%	56,4	61,2	+8,6%	0,75°/∞	0,35°/∞	-53%
N 23	20	10 cc	400	20 u	1 h	44	32	-27,2%	45	51	+13,3%	0,90°/∞	0,36°/∞	-60%
N 24	20	11 cc	400	20 u	1 h	40	34	-15%	58,6	66,6	+13,6%	1°/∞	0,40°/∞	-60%

Le second groupe de chiens a été (ainsi que les groupes suivants) anesthésié au Numal. (Tableau II). Les chiens témoins N13 et N21 n'ont présenté que des variations insignifiantes du taux des lipides (+ 1,8 % et + 0,3 %).

Les doses d'insuline ont varié de 4 à 20 unités par kilog d'animal, le second fragment ayant constamment été prélevé 1 heure après l'injection.

Comme on peut le voir, la baisse du glycogène n'est nullement proportionnelle à la dose d'insuline injectée : elle est presque égale, chez N14 (5 unités kilogr.) à celle de N24 (20 unités kilogr.).

Constamment, les lipides ont augmenté, 7,2 % à 13,6 %, sans qu'il y ait non plus de proportionnalité avec la dose d'insuline.

Nous avons recherché la glycémie chez N22, N23, N24, et constaté une baisse de 53 1/3 % à 60 %, sans qu'aucun de ces chiens n'ait présenté de convulsions. Tous les dosages du tableau II sont établis en pourcentage pour mille grammes de matière fraîche.

Afin de répondre à une objection possible, touchant la modification, au cours de l'expérience, de la teneur en eau du foie, nous avons pratiqué, chez un troisième groupe de chiens, les mêmes dosages, en appréciant pour chaque échantillon l'humidité du foie, et ainsi nous apportons les résultats proportionnels, d'une part au kilogramme de matière fraîche, et d'au-

TABLEAU III

Pour 1,000 grammes de matière fraîche											Pour 1,000 grammes de matière sèche						
Numéro d'ordre du chien	Poids en kilogs	Dose de Nusnal	Dose totale d'Insuline	Dose d'Insuline par kilog	INTERVALLE	Glycogène avant Insuline	Glycogène après Insuline	Variation %	Lipides avant Insulines	Lipides après Insuline	Variation %	Glycogène avant Insuline	Glycogène après Insuline	Variation %	Lipides avant Insuline	Lipides après Insuline	Variation %
S 27	25	15 cc.	400 u.	16 u.	1 h.	32	21,8	—32 %	57,8	55,4	— 4 %	106	80	—24 %	192,6	202,2	+ 5 %
S 28	40	20 cc.	800 u.	20 u.	1 h.	40	22	—45 %	56,4	66,2	+17,5 %	120	60	—50 %	190	215	+13,1 %
S 29	22	11 cc. ⁰ (Témoin)	0	0	1 h.	38	36,8	—3,2 %	47,6	48,6	+ 2 %	116	113	—2,6 %	154	158	+ 2,6 %
S 32	20	13 cc.	800 u.	40 u.	1 h.	10,2	10	— 2 %	47,4	51,6	+ 8,8 %	40 8	35,2	—13 %	187	182	— 2,6 %
S 33	22	11 cc.	400 u.	18 u.	2 h.	21,7	14,3	—34 %	57,4	54,6	—4,8 %	72,3	46,6	—34 %	191	182	— 4,7 %

tre part au kilogramme de matière sèche. (Tableau III).

Chez S27, le foie s'était certainement hydraté pendant l'heure d'attente, puisque les résultats, envisagés vis-à-vis de la matière fraîche, montraient une diminution apparente du glycogène de — 32 % et une diminution apparente des lipides de — 4 %, alors que, ramenés à la matière sèche, les chiffres étaient de — 24 % pour le glycogène et + 5 % pour les lipides. La « dilution » qui s'était produite en cours d'expérience avait suffi pour inverser apparemment le sens des variations des lipides. Il suffit de signaler cette cause d'erreur pour qu'à la lumière de ce cas particulier elle montre son importance. Nous y reviendrons d'ailleurs plus loin.

Chez le témoin S29, l'humidité du foie n'avait pas sensiblement varié, et les chiffres restent comparables.

Chez le chien S32, il y avait eu, au contraire, une baisse de la teneur en eau du foie, et alors qu'on constatait une baisse de glycogène de — 2 % et une augmentation de lipides de + 8,8 % en matière fraîche, il existait en réalité une baisse de — 13 % du glycogène et une diminution des lipides de — 2,6 %, en considérant la matière sèche.

Ce cas prête à plusieurs remarques.

C'est le premier chien chez lequel nous ayons constaté une baisse des lipides concurremment à une baisse de glycogène : mais un point est à noter : nous avions forcé la dose d'insuline au chiffre énorme de

40 unités par kilogr. d'animal, et Muller et Petersen ont constaté que, chez le chien, l'insuline, au-delà de 33 unités par kilogramme, provoque une hyperglycémie, son action semblant ainsi s'inverser.

Par ailleurs, le taux initial du glycogène hépatique de S32 était remarquablement faible : 10 gr. 2 pour 1000 grs de matière fraîche, chiffre inférieur de plus de moitié au chiffre le plus bas observé chez nos 10 animaux.

Une autre variante a été effectuée chez le chien S33 : le délai séparant l'injection d'insuline et le second prélèvement de foie a été portée à 2 heures. Avec la baisse du glycogène coïncide une baisse des lipides de — 4,7 %, inversion du phénomène habituellement constaté par nous.



Nous avons vu plus haut la cause d'erreur que pouvait constituer la variation du taux de l'humidité du foie. A vrai dire, il est souvent délicat de vouloir comparer entre elles les variations de deux composants d'un même milieu, car elles s'expriment en pourcentage vis-à-vis de l'échantillon prélevé, et non pas vis-à-vis de la masse totale du milieu qui peut varier.

Pour pouvoir comparer avec une rigueur mathématique deux séries successives de dosages, il faudrait pouvoir les rapporter chaque fois au poids actuel de l'organe sur lequel portent les recherches, ce qui

est pratiquement impossible en matière expérimentale.

Un moyen de tourner la difficulté consiste à comparer les taux successivement trouvés à un composant de l'organe ou du milieu qui soit fixe, invariable, et ne puisse se modifier sous les influences expérimentales.

Bien que les variations considérables que nous avons constatées, et presque constamment dans le même sens, nous permettent de penser que nos résultats, par l'importance même des modifications constatées, sont en deçà de cette cause d'erreur autant que de l'approximation inhérente aux techniques chimiques, nous avons choisi un des composants du foie, le phosphore lipidique, que certains auteurs considèrent comme relativement fixe et comme étant, parmi les divers lipides hépatiques, le plus difficile à faire varier expérimentalement (Machebœuf, Artom).

Si donc les graisses totales augmentent proportionnellement plus que les phosphatides, graisses lipidiques (dont le témoin est le phosphore dosé sur la masse des graisses extraites) nous serons en droit de considérer qu'il y a eu un véritable accroissement des graisses, et probablement des graisses neutres, car la constitution chimique des cholestérols ne rend guère vraisemblable leur synthèse *directe* à partir du glucose.

Les résultats que nous avons obtenus sont groupés dans le Tableau IV.

TABLEAU IV

	Pour 1.000 grammes de matière fraîche												Pour 1.000 grammes de matière sèche							
	Numéro d'ordre du chien	Poids en kilog.	Dose de Numal	Dose totale d'Insuline	Dose d'Insuline par ki'og.	Intervalle	Glycogène avant Insuline	Glycogène après Insuline	Variation %	Lipides avant Insuline	Lipides après Insuline	Variation %	Glycogène avant Insuline	Glycogène après Insuline	Variation %	Lipides avant Insuline	Lipides après Insuline	Variation %	Phosphore lipidique avant Insuline	Phosphore lipidique après Insuline
P 34	30	15 cc	500	17 u	1 h.	36,7	30,7	-16,3%	61	63	+3,3%	127	105	-17,3%	213	212,9	0	4,10°/∞	4,09°/∞	0
P 35	21	11 cc	380	18 u	1 h.	23,9	18,1	-24%	53,4	63	+17,6%	93,7	73,2	-22%	209	241	+15,3%	4,01°/∞	4,03°/∞	0
P 36	25	11 cc	420	17 u	1 h.	27,5	20,6	-25%	74	77,4	+4,3%	97,1	74,5	-23%	262,2	276,8	+5,5%	4,2°/∞	4,4°/∞	+4,9%
P 37	17	9 cc	340	20 u	1 h.5'	26	13,3	-49%	60,8	72,2	+18,7%	86,6	42,6	-50,8%	202,6	230,6	+14%	3,53°/∞	3,77°/∞	+6,8%
P 38	19	10 cc	380	20 u	1 h.5'	64	48	-25%	59	60,4	+2,3%	205	156	-24%	189	197	+4,1%	3,11°/∞	3,18°/∞	+2%

Les chiens P35 et P37 sont tout à fait probants à cet égard.

Chez P35, les lipides ont augmenté de 15,3 % (le glycogène ayant baissé de 22 %) et la proportion de phosphore lipidique contenue dans la matière sèche est restée fixe (4,03 % au lieu de 4,01 %, soit une augmentation de 0,5 %). *Il ne s'agit donc pas là d'une augmentation apparente des graisses, mais d'un accroissement réel de la richesse en lipides du foie.*

Chez P37, il y a eu un accroissement du phosphore lipidique mais bien inférieur à celui des graisses totales.

A supposer que le phosphore lipidique soit rigoureusement fixe, ce qui constituerait l'hypothèse la plus défavorable à notre thèse, il subsisterait néanmoins une augmentation réelle des graisses, puisque l'augmentation de 14 % ne se verrait réduite que de 6,8 %.

Les chiens P36 et P38 ont des chiffres d'augmentation des lipides trop proches de ceux du phosphore lipidique pour que nous veuillons en tirer une conclusion dans un sens ou dans l'autre.

Enfin, chez le chien P34, il n'y a eu ni augmentation des lipides, ni augmentation du phosphore lipidique.

*
**

Il nous semble donc établi que, *chez le chien normal, l'injection intramusculaire d'insuline, à des doses variant de 4 à 20 unités par kilogr. d'animal, déter-*

mine dans la totalité des cas une baisse du glycogène pouvant atteindre 50 % et dans la très grande majorité des cas une augmentation des lipides pouvant atteindre 15 %.

Nous allons maintenant comparer nos résultats à ceux des autres expérimentateurs, et tenter d'en tirer quelques éclaircissements en ce qui touche le rôle de l'insuline dans l'organisme.

CHAPITRE IV

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

1) LES MODIFICATIONS DU GLYCOGÈNE HÉPATIQUE PAR L'INSULINE

Les variations du taux du glycogène du foie ont fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats sont contradictoires. Rathery [32, 33] qui a consacré à cette étude une suite de recherches d'un intérêt primordial, rappelle que l'augmentation du glycogène hépatique après injection d'insuline, a été trouvée par Goldblatt, Heymann, Best, Babkin, Frank, Hartmann et Nothman chez le lapin, Bissinger, Lesser, Zipf, chez la souris; Collazo, Haendel et Rubino chez le cobaye; Hedon chez le chien dépancréaté. Par contre non moins d'auteurs ont constaté une diminution du glycogène hépatique : parmi ceux-ci, citons Mc. Cormick et Mc. Leod, Dudley et Marrian, Kuhn et Bassar Chaikoff, Erismann.

Corkill [12] trouve que chez l'opossum, comme chez le rat, la souris et le poulet, l'injection d'une dose d'insuline suffisante à produire une hypoglycémie prononcée et sans convulsions est suivie d'une diminution du glycogène hépatique.

Aucun effet n'est observé par Meyenburg.

Cori et Cori, Gravenstuck et Laqueur notent tantôt une augmentation, tantôt une diminution.

Mais la plupart de ces auteurs se sont adressés à des animaux de petite taille, et nous avons déjà insisté sur l'importance de ce point.

En particulier Frank et ses collaborateurs ont noté une diminution du glycogène, par la narcose seule, ce que ni Rathery ni nous-mêmes n'avons jamais noté au cours d'expériences sur le chien.

Les contradictions sont aussi flagrantes en ce qui touche les divers facteurs qu'on peut faire varier au cours de l'expérience : Greyenstuck et Laqueur constatent une diminution avec les fortes doses et une augmentation avec des doses faibles, alors que Frank et ses collaborateurs admettent l'inverse.

Rathery, Mlles Gilbert et Laurent reprenant cette étude, insistent sur le fait que la seule méthode satisfaisante consiste à étudier chez le même animal l'état du glycogène avant et après l'injection d'insuline.

Ils ont fait varier la durée de l'expérience, les doses d'insuline injectées, l'adjonction ou non de glucose fourni à l'animal en même temps que l'insuline, ont expérimenté chez le chien normal, et chez le chien dépancréaté.

Ils concluent que « Le glycogène hépatique, dans la grande majorité des cas, qu'il s'agisse de chiens normaux, de chiens inanitiés, de chiens phlorizosidés et même de chiens dépancréatés, s'abaisse. »

Nos recherches chez le chien normal nous ont montré des résultats très comparables.

Quelle que soit la teneur initiale du foie en glycogène, — et cette dernière a varié de 10 pour 1000 à 64 pour 1000 —, le glycogène du foie a diminué dans des délais variant entre 20 minutes et 2 heures, et ceci d'une façon constante, les doses d'insuline ayant varié de 2 unités au Kilogr. à la dose formidable de 40 unités au Kilogr.

Cette diminution du glycogène n'est d'ailleurs nullement proportionnelle à la dose d'insuline injectée.

Le chien C², pour une dose de 2 unités au Kilogr., voit en une heure son glycogène hépatique baisser de 40 % alors que le chien P³⁴, ayant reçu 17 unités au Kilogr. voit dans le même délai son glycogène ne diminuer que de 16,3 %.

Il faut faire également, bien entendu, la part de la réaction individuelle spéciale à chaque sujet, et en voici un excellent exemple :

N²⁴, chien de 20 Kilogr. reçoit 400 unités d'insuline. Son foie contient avant l'injection 40 pour 100 de glycogène, et baisse une heure après de 15 %, alors que le chien N²⁸, en tous points comparables, pesant 20 Kilogr. recevant également 400 unités d'insuline, et dont la teneur en glycogène du foie était 44 pour 1000,

done très comparable, subit une diminution de 27 %, presque le double.

La sensibilité à l'action de l'insuline n'est pas non plus en fonction de la richesse du foie en glycogène, ce dont on peut se rendre aisément compte en se reportant à nos tableaux.

Quoi qu'il en soit, nous avons constamment trouvé une baisse notable du glycogène, chez les animaux dont nous apportons ici l'étude, et également chez ceux que nous avons éliminés pour les raisons ci-dessus exposés.

II) LE GLYCOGENE HÉPATIQUE PEUT-IL ÊTRE CONSIDÉRÉ COMME L'UNIQUE SUBSTANCE DE RÉSERVE DU SUCRE ?

La consommation ininterrompue du sucre dans l'organisme nécessite son renouvellement incessant.

Pour certains, le glucose lui-même ne serait pas l'hydrate de carbone directement assimilable : ce serait le lactacidogène, hexose diphosphorique, qui serait l'aliment du muscle. Il naîtrait de la transformation du sucre, lui-même fourni par le glycogène, puis, après épuisement de ce dernier, par la transformation des graisses (Fleisch).

D'autres font intervenir l'acétaldéhyde, substance intermédiaire naissant également lors de la décomposition réversible du glucose en acide lactique.

Certains, enfin, accordent une importance de premier plan au phosphagène, hexose phosphorique, différent du lactacidogène.

Quoi qu'il en soit, ces différents corps ne seraient que le terme ultime de la désintégration des réserves énergétiques de l'organisme, et ne sauraient être considérés, bien entendu, comme des substances de réserve, susceptibles de maintenir constant le taux du sucre sanguin.

Il est classique d'admettre que la glycémie est maintenue par la transformation du glycogène, et en particulier par le glycogène hépatique.

Mais, de plus en plus, le glycogène est considéré comme une substance labile, de consommation presque immédiate et se détruisant sans cesse. C'est plutôt, semble-t-il, une substance intermédiaire qu'une substance de réserve (Laufberger):

Les études de Rathery et Kourilsky (33) ont apporté un appoint très important à cette thèse.

D'un ensemble de recherches très méthodique et complet, les auteurs dégagent les conclusions suivantes :

La glycémie demeure normale ou même s'élève alors que le glycogène hépatique s'effondre.

La recharge de la veine sus-hépatique en sucre persiste alors même que le glycogène hépatique s'est effondré.

Il y a une indépendance manifeste entre les variations du taux du glycogène hépatique et celles des différentes glycémies périphériques.

Elevant ou abaissant expérimentalement les glycémies par le jeûne, la phloridzine, la dépancréatation, Rathery et ses collaborateurs n'ont pu constater

aucun parallélisme entre les variations des glycémies périphériques et du glycogène hépatique.

Ces auteurs ont noté également une indépendance entre le taux du glycogène hépatique et le taux de la glycémie chez le chien dépancréaté et chez le chien phloridziné.

D'autre part, les mêmes auteurs ont étudié les effets de l'insuline sur les glycémies et le glycogène hépatique dans les 3 à 5 premières heures qui suivent l'injection.

Chez le chien normal, ils notent une baisse glycémique simultanée et générale.

Nous avons également vérifié chez l'homme, le fait que le taux du sucre protéidique baisse en même temps que celui du sucre libre, sous l'influence de l'insuline, et ceci aussi bien chez le sujet sain que chez le diabétique. (Voir, sur ce point, les observations cliniques, page 41).

L'insuline provoque chez l'animal normal, dans les dix premières minutes, une poussée d'hyperglycémie. Mais cette action est de courte durée. Le fait n'existe pas chez le chien phloridziné. Les auteurs pensent que, là encore, le glycogène ne doit pas jouer un rôle important en ce qui concerne la libération du sucre par le foie.

L'action de l'insuline sur le glycogène hépatique se montre rapide et de sens variable. Sur le glycogène musculaire, l'insuline provoque un abaissement constant.

Des différentes données fournies par leurs recher-

ches, ces auteurs concluent qu'on est autorisé à admettre l'hypothèse d'un autre élément que le glycogène, élément qui se trouverait dans le foie et qui intervient dans la régulation des glycémies et le métabolisme hydrocarboné. Les auteurs ne veulent préjuger en rien de la nature de cet élément, ni de ses propriétés.

Pour Rathery et Kourilsky, le glycogène ne paraît pas devoir être considéré comme une étape nécessaire des substances hydro-carbonées dans l'organisme permettant d'assurer le jeu régulier des glycémies, dont le taux se maintient normal même lors de la disparition presque complète des glycogènes hépatique et musculaire.

La recharge du sang en sucre se produit surtout dans le foie et est indépendante du taux du glycogène hépatique. Le foie intervient donc autrement que par son glycogène. Et les auteurs posent le problème d'une autre substance hydrocarbonée intermédiaire.

Le rôle du glycogène du foie dans la régulation de la consommation des glucides semble donc se réduire.

Nous avons été frappé également par le fait que l'injection d'insuline, ainsi que nous l'avons rapporté plus haut, déclanche plus rapidement la baisse du glycogène que celle de la glycémie (chien C², Tableau 1). Cette constatation est donc parallèle à celles de Rathery et de ses collaborateurs.

Rappelons qu'un autre mécanisme de régulation de la glycémie paraît devoir être invoqué actuellement. Les recherches de Soula (I) et de ses collabora-

(1) Le Sang n° 9, 1933.

teurs, sur lesquelles nous ne voulons pas nous étendre, pour ne pas sortir du cadre de notre étude, établissent que le sucre peut être « stocké » lors de l'« inondation » de l'organisme par le glucose, dans le tissu cellulaire : la flèche d'hyperglycémie qui suit une absorption d'hydrates de carbone, se produit aussi bien lorsque le foie est exclus, et est suivie, (sans glycosurie) du retour de la glycémie à la normale.

Le « stockage par inondation » doit donc désormais entrer en ligne de compte au cours de l'étude des variations de la glycémie.

En ce qui concerne la régulation de la glycémie par le foie, un dernier argument, encore apporté par Rathery [34], vient restreindre encore le rôle du glycogène hépatique.

Ce dernier a montré qu'un foie privé de glycogène continuait à fabriquer du sucre et que l'ingestion ou l'injection de glucose était loin de déterminer constamment une augmentation du glycogène du foie. MacLeod, Staub et Rohlich avaient constaté de leur côté, le fait suivant : « Nous donnons du sucre à un animal normal : la teneur du glycogène du foie peut rester égale, diminuer ou augmenter ». Si le foie privé de glycogène continue à fabriquer du sucre, c'est que le glycogène n'est pas la seule substance que le foie puisse mettre en réserve aux fins de libérer ultérieurement du sucre.

Rathery et ses collaborateurs émettent l'hypothèse que le glycogène ne représente peut-être dans le foie

que l'aliment des cellules actives, comme il le représente dans le muscle ou dans les tissus cancéreux, et concluent à l'existence dans le foie d'une substance de réserve génératrice de sucre, le glucidogène.

III) LE SUCRE PROTEIDIQUE COMPENSE T'IL PAR SON AUGMENTATION L'HYPOGYCÉMIE INSULINIQUE ?

Nous apportons ici quelques observations cliniques, au sujet des variations respectives des sucres libre et protéidique sous l'influence de l'insuline, chez l'homme normal et chez l'homme diabétique.

Observation I

M. P... 57 ans, entre dans le service de M. le Docteur Abrami le 17 nov. 1932 pour bronchite chronique. Ce malade devant subir une cure d'engraissement par l'insuline, ses glycémies sont étudiées, avant et après injection de 20 unités d'insuline.

	S libre	S. protéidique
Avant :	1 gr. 50	3 gr.
1/4 d'heure après :	1 gr. 27	2 gr.
1 heure après :	0 gr. 71	2 gr. 04
2 heures après :	0 gr. 71	1 gr. 80

Le sucre protéidique a donc baissé à peu près parallèlement au sucre libre.

Observation II

Mme F... 26 ans, entre dans le service le 24 nov. pour furonculose. Sa glycémie initiale est de 1 gr. 16 (sucre libre) et de 0 gr. 82 (sucre protéidique).

Une heure après l'injection de 20 unités d'insuline, le sucre libre est tombé à 0 gr. 61, mais le sucre protéidique est resté stationnaire : 0 gr. 83.

Observation III

Mme L... 59 ans, atteinte d'un ulcère variqueux datant de cinq ans, présente avant la première injection d'insuline une glycémie libre de 1 gr. 10, et une glycémie protéidique de 0 gr. 80.

Après injection de 20 unités d'insuline, ces chiffres passent respectivement à 0 gr. 70 pour le sucre libre, et à 0 gr. 84 pour le sucre protéidique.

Observation IV

M. S... 22 ans, entre dans le service au cours d'un coma diabétique complet, dont il sort en quelques heures par un traitement insulinique énergique. Il est ensuite privé d'insuline pendant 22 heures sans qu'aucun symptôme inquiétant n'apparaisse.

Son glycogène hépatique étant vraisemblablement épuisé, on prélève du sang dès l'apparition dans les urines de la réaction de Gerhardt, et on lui injecte immédiatement 50 unités d'insuline dans les muscles.

Les résultats obtenus sont les suivants :

	S. libre	S. protéidique	Lipides
Avant l'insuline :	2 gr. 44	1 gr. 96	4 gr.
20 minutes après :	2 gr. 40	1 gr. 92	3 gr. 95
1 heure après :	1 gr. 80	1 gr. 86	4 gr. 55

Deux mois plus tard, sans supprimer l'insuline administrée quotidiennement au malade, on injecte 20 unités d'insuline et les résultats suivants sont obtenus :

	S. libre	S. protéidique
Avant l'insuline :	2 gr. 40	2 gr. 20
1 heure après :	1 gr. 50	2 gr. 10

Un mois après, l'essai est recommencé dans les mêmes conditions, mais cette fois ci, en injectant 80 unités :

	S. libre	S. protéidique	Lipides
Avant l'insuline :	2 gr. 57	2 gr. 03	6 gr. 90
1 heure 20 après :	1 gr. 90	1 gr. 20	6 gr. 65

Ces constatations confirment donc le fait que, tant chez le sujet non diabétique, à glycémie normale, que chez le diabétique, hyperglycémique, la baisse de la glycémie totale est générale et constante, et que la baisse du taux du sucre libre n'est pas compensée par une augmentation du sucre protéidique, qui, dans ces quelques exemples, s'abaisse le plus souvent, ou reste aux environs de son taux initial.

IV) LA GRAISSE, SUBSTANCE DE RÉSERVE GLUCIGÈNE.

Une autre substance que l'hypothétique « glucidogène » pourrait entrer en jeu dans la régulation glycémique : la graisse, aux dépens de laquelle pourrait se former le glucose.

Cette transformation métabolique est possible biologiquement :

Sachs dès 1859, a établi que les plantes transforment les matières grasses en amidon et en sucre.

C. H. Roger [36] souligne qu'en étudiant les transformations métaboliques survenant chez les chrysalides de papillons, on a pu voir du glycogène prendre naissance aux dépens des graisses, et que « chez les animaux hibernants, malgré la persistance des mouvements du cœur et de la respiration, le glycogène diminue à peine, car il s'en produit constamment aux dépens des matières grasses. »

Osborne et Mendel [31], nourrissant des rats à l'aide de régimes totalement dépourvus d'hydrates de carbone, ont constaté la formation de glycogène dans le foie, glycogène qui n'a pu se former qu'aux dépens des graisses ou des protides.

Enfin Gemmil et Holmes [16], soumettant des rats à un régime constitué exclusivement de beurre, constatent que le taux du glycogène hépatique tombe pratiquement à zéro après 24 heures du régime, mais remonte ensuite, atteint environ 25 % du taux initial les 4^e et 5^e jours, et même 60 % le 9^e jour. Parallèle-

ment, l'acidose urinaire, rapidement croissante les trois premiers jours, diminue considérablement les jours suivants puis se stabilise à un taux modéré.

Ces derniers auteurs concluent que l'abaissement du quotient respiratoire, qui passe en moyenne de 0,79 à 0,58, et l'augmentation du taux des hydrates de carbone dans le foie prouvent que la transformation des graisses en hydrates de carbone peut se réaliser dans le foie d'un rat nourri exclusivement de beurre, et ils ajoutent : « Il se peut que la même transformation se produise dans un foie normal » (*The same conversion may take place in a normal liver.*)

La production de sucre aux dépens des graisses constituerait donc un facteur plus important qu'on ne l'a cru jusqu'ici dans la régulation de la glycémie.

On peut diviser, avec Artom [4] les substances lipidiques de l'organisme de l'organisme en deux groupes : d'une part, une partie constitutive du protoplasma, élément constant, d'autre part les matériaux de réserve, éléments variables, qui disparaissent complètement au cours de l'inanition.

Alors que les tissus sous-cutanés, les muscles, sont des lieux d'élection pour l'accumulation des graisses de réserve, d'autres organes semblent presque exclusivement constitués par des lipides protoplasmiques, dont les diverses fractions et leurs rapports entre elles (indices lipocytiques) varient en dedans de limites très étroites, rentrant assez bien dans cette définition des constantes et des équilibres cellulaires qui a été formulée par Mayer et Schaeffer [29].

Parmi ces organes, Terroine et Weill [41, 42] donnent la première place au foie, ce qui explique la régularité de sa composition en lipides chez un même sujet normal.

Mais vient-on à agir sur les mécanismes thermorégulateurs ou sur les échanges nutritifs, (Artom [6]) cette constance se modifie rapidement, et nous verrons plus loin les modifications possibles des lipides du foie.

Or ces graisses sont les seules substances qui puissent être vraiment considérées comme substances de réserve : quand le glycogène est épuisé, — et il l'est très vite, — elles entrent en jeu pour assurer l'équilibre; Geelmuyden voit dans le diabète un trouble de nutrition portant surtout sur l'exagération de la transformation des graisses en glucose.

V) ACTION DE L'INSULINE SUR LA MISE EN RÉSERVE DU GLUCOSE.

Sans que jusqu'ici il lui ait été possible de le prouver, Geelmuyden [13] pense que l'insuline transforme le sucre et le glycogène en graisse : ainsi s'expliquerait l'hypoglycémie. La baisse concomitante du glycogène hépatique plaide également en faveur de cette hypothèse, bien que ce dernier auteur, dans les travaux précédemment cités, n'admette pas la baisse du glycogène hépatique sous l'influence de l'insuline.

Dans un travail datant de 1931 [15] il admet que l'insuline peut déterminer une synthèse de graisse ou

de glycogène, et l'effet typique de l'insuline serait pour lui un ralentissement de la formation d'hydrates de carbone à partir des substances non hydrocarbonées.

Il nous paraît qu'à la lueur des faits expérimentaux que nous apportons on peut aller plus loin, et penser à une action non plus seulement de ralentissement mais d'inversion de la réaction, c'est-à-dire à la formation de graisses aux dépens des hydrates de carbone, glycogène et sucre.

L'action de l'insuline sur le métabolisme des graisses était déjà entrevue, en 1904, par Lombroso [26, 24].

Après avoir lié les conduits pancréatiques de chiens, il constatait que les graisses retrouvées dans les selles ne représentaient que 5 % des graisses ingérées.

Il pratiquait plus tard, chez ces mêmes chiens, une pancréatectomie, et constatait que les graisses retrouvées dans les selles atteignaient 95 % des graisses absorbées.

Il concluait donc à l'existence d'une fonction interne du pancréas touchant le métabolisme des graisses, et terminait par cette phrase significative : « il y a donc analogie entre les hydrates de carbone et les corps gras, dans leurs rapports avec le pancréas ».

VI) CIRCONSTANCES DANS LESQUELLES AUGMENTENT LES LIPIDES DU FOIE.

On peut faire augmenter le taux des lipides du foie de plusieurs manières.

Chez l'animal normal, on peut obtenir cette accumulation de graisses par la suralimentation en matière sucrées, et nous avons rappelé au début de ce travail les constatations faites depuis Claude Bernard.

Nous avons également réussi à faire augmenter les lipides du foie au cours des recherches dont nous rapportons ici les résultats.

Que se passe-t-il chez le chien dépancréaté ou phloridziné ?

Chez le premier, Artom [4] a montré une augmentation des graisses qui porte exclusivement sur les acides gras non phosphatidiques.

Chez le second, Rosenfeld [37] a montré qu'il y a accumulation de graisses dans le foie, à moins qu'on ne lui administre des hydrates de carbone en même temps qu'on le soumet à l'intoxication phloridzique.

Il semble donc, de prime abord, que l'hyperinsulinémie et que l'hypoinsulinémie aboutissent à un même résultat : accumuler des graisses dans le foie.

Comment concilier ces faits ?

On pourrait invoquer la dualité possible de l'insuline, hypothèse qui a été émise devant les faits complexes et les résultats contradictoires apportés par les divers auteurs : c'est, pour certains, l'explication du fait que toutes les combinaisons semblent possibles entre la mise en réserve du sucre, sa combustion dans les tissus, l'arrêt de la lyse glycogénique.

On peut également mettre en avant le caractère hétérogène de l'insuline introduite par l'expérimentateur dans l'organisme de l'animal.

Il nous semble qu'on peut considérer le problème plus simplement :

Le glycogène est une substance de consommation très rapide immédiatement « sus-jacente » au glucose dans l'échelle des réserves de sucre.

Les lipides sont de véritables substances de réserve : ils seraient accumulés, soit lorsque le foie serait gorgé de glycogène (animaux suralimentés) soit au « second degré » chez le sujet à jeun, sous l'influence de l'insuline, et cela aux dépens du glycogène hépatique, voire même du sucre du sang.

Une objection se présente : Rathery, injectant de l'insuline et du sucre, en même temps, a vu baisser glycogène hépatique et glycémie, chez trois chiens; mais chez quatre autres chiens le glycogène reste stationnaire ou augmente, avec des doses d'insuline moindres.

Faut-il être finaliste et supposer que la fonction lipogénique du foie se fait, chez le sujet sain injecté à l'insuline aux dépens du glycogène comme pour soustraire ce dernier à l'action de l'insuline, que cette même fonction se déclenche chez le sujet sain suralimenté pour constituer des réserves au « second degré » ? Inversement s'exercerait-elle aussi pour maintenir des réserves dans l'organisme privé d'insuline, hyperglycémique et évacuant de ce fait son sucre, inutilisé, par les urines, comme si l'absence d'hydrates de carbone « incitait le foie à emmagasiner des graisses pour les transformer ensuite en hydrates de carbone », suivant l'expression de Geelmuyden ?

Quoi qu'il en soit, il ne s'agit là que d'une hypothèse de travail; la complexité des diverses fonctions du foie justifie la diversité des recherches, et excuse leur difficulté d'étude. Sans doute, la fonction lipogénique du foie est-elle encore mal connue : il nous semble pouvoir espérer qu'en approfondissant sa connaissance et en précisant ses variations pathologiques, les chercheurs de demain permettront de mieux connaître ces deux groupes d'affections si voisines : les obésités et les diabètes.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

La disparition du sucre, chez le sujet sain, sous l'influence de l'insuline ne semble pas être liée à sa combustion.

Avec Geelmuyden, Laufberger, nous pensons à un non renouvellement du glucose, au profit, non pas comme le pensent ces auteurs, du glycogène, dont le taux diminue dans le foie et reste stationnaire ou diminue dans les muscles, mais au profit des graisses.

La mise en réserve du sucre et du glycogène sous forme de graisse a été invoquée par Geelmuyden.

L'ébauche que sont nos recherches, entreprises depuis 1932, et que nous espérons pouvoir continuer malgré les nombreuses difficultés qu'elles présentent, tend, pensons-nous, à prouver que cette mise en réserve des graisses peut se faire dans le foie, et nous formulerons ainsi les résultats que nous avons obtenus jusqu'ici :

1°) *L'injection d'insuline à un chien normal fait diminuer constamment le taux du glycogène de son foie dans le délai moyen de 1 heure.*

2°) *L'injection d'insuline à un chien normal fait augmenter avec une très grande fréquence le taux des graisses du foie dans le même délai que ci-dessus.*

3°) *L'insuline semble donc influencer sur la fonction lipogénique du foie.*

4°) *La mise en réserve des glucides, sous forme de graisse, dans le foie, peut contribuer à expliquer, au moins partiellement, l'hypoglycémie insulinique*

*
**

Il ne nous paraît pas nécessaire de souligner l'intérêt que de pareilles études peuvent présenter pour le clinicien autant que pour le biologiste.

Elle sont susceptibles de contribuer à éclairer les problèmes que soulève l'interaction des métabolismes des glucides, des lipides, et des protides, et, d'autre part, constituent une introduction nécessaire à l'étude rigoureuse de processus pathologiques actuellement à l'ordre du jour : ceux des obésités et des diabètes.

Vu : Le Doyen

G. ROUSSY.

Vu : Le Président

LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne donnons ici que les principales indications bibliographiques qui nous aient servi au cours de nos recherches.

- (1) ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, R. WALLICH, DIDIER HESSE et Mme CLOSON-LAURENT. — Actions comparées de l'insuline sur le glycogène et sur les lipides du foie. *Société de Biologie*, 9 Juin 1934 T. CXVI p. 513.
- (2) ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, R. WALLICH, DIDIER HESSE et Mme CLOSON-LAURENT. — Sur les causes d'erreur imputables au chloralose dans les recherches sur le métabolisme des glucides et des lipides du foie. *Société de Biologie*, 16 Juin 1934, T. CXVI, p. 576.
- (2) ABRAMI, Mme BERTRAND-FONTAINE, R. WALLICH, DIDIER HESSE et Mme CLOSON-LAURENT. — Possibilité d'erreurs expérimentales consécutives à la présence de corps réducteurs dans certaines solutions d'insuline. *Société de Biologie*, 16 Juin 1934. T. CXVI, p. 577.

- (4) ARTOM. — Sur la teneur comparée en substances grasses et lipoïdiques du foie de chiens normaux et dépancréatés. *Société de Chimie Biologique*, T. V. 1923, PP. 872-889.
- (5) ARTOM et MARZIANI. — Sur la teneur comparée en substances grasses et lipoïdiques du foie de lapins normaux et ovariectomisés. *Société de Chimie Biologique*, T. VI. 1924, p. 713.
- (6) ARTOM. — Sulle modificazioni del contenuti in lipoidi del fegato dopo tiroidectomia. 1922. *Boll. R. Accad. Pelor. Messina* (24 marzo) *Arc. di Sc. Biol.* V. 23.
- (7) ARTOM. — Sur le bilan de la cholestérine dans le foie survivant de chiens après extirpation du pancréas. *Arch. intern. de Physiol.* 1922, XX, p. 192.
- (8) BOUCKAERT et STRICKER. — *Soc. de Biol. Belge*, 31 Mai 1924.
- (9) BLANCHETIÈRE. — Traité de physiologie normale et pathologique. T. I. p. 609.
- (10) BIERRY, RATHERY et Mlle LAURENT. — *Soc. Biol.* 1931 (Oct. à Déc.)
- (11) CORI et GOLTZ. — *Journal of Pharmac. and Exp. Thérap.* Baltimore, Déc. 1923.
- (12) CORKILL. — The influence of Insulin on the Liver glycogen of the common grey Australian opossum. *J. Physiol.* 1932. 75.29.32.
- (13) GEELMUYDEN. — *Narsk Magasin for Laegevidenskaben*, Copenhagen, Avril 1924.

- (14) GEELMUYDEN. — *Ergebnisse der Physiologie* 1929, 1930.
- (15) GEELMUYDEN. — Über einige Fragen und Aufgaben der Diabetesforschung nebst. Richtlinien einer Stoffwechselphysiologischen Theorie des Diabetes mellitus. *Ergebnisse der Physiologie*, 1931.
- (16) C. L. GEMMIL et E. G. HOLMES. — The formation of carbohydrate from fat in liver of rat *Biochemical Journal* XXIX, 1935, pp. 338-349.
- (17) GRAFE. — Die theories des Diabetes mellitus. *Münchenen Medizinische Wochenschrift*, 8 Déc. 1933.
- (18) HEDON (E.) et HEDON (L.). — Traité de physiologie normale et pathologique, T. IV, p. 82.
- (19) HOUGET (J.) — Composition du muscle, du foie, et du sang de chiens normaux. *Ann. de Physiol. et de Physicochimie Biol.* T IX, n° 2, 1933, p. 246.
- (20) LAUFBERGER. — Sur l'action de l'insuline. *Klinische Wochenschrift*, n° 7: 12 Février 1924.
- (27) LOMBROSO. — 1° De l'absorption des graisses chez les chiens avec conduits pancréatiques. liés.
2° De la lipolyse dans le tube digestif des chiens avec conduits pancréatiques liés.
3° Sur l'absorption des graisses après l'ablation du pancréas dont les conduits ont été précédemment liés.
4° De l'influence des phénomènes lipolytiques dans l'absorption des graisses chez les chiens dépancréatisés.
- Soc. Biol.* 11 Mars 1904 p. 396, 398, 399, 400. T. I.

- (22) LOMBROSO. — Sull'origine del grasso nelle feccie ei cani spancréatizzati. *Arch. Scienze mediche.* XXVIII, p. 359 (1904).
- (23) LOMBROSO. — Sulle funzione del pancreas nell'assorbimento utilizzazione dei grassi. *Rend. Accad. Medica*, Torino, 1904.
- (24) LOMBROSO. — D'une action interne du pancréas pour l'utilisation des graisses. *Soc. Biol.* 9 Juillet 1904, T. 2, p. 74.
- (25) LOMBROSO. — Zur frage über die innere Funktion der Pancreas etc. *Arch. f. exp. Pathol und Pharmak.* LVI. 357.
- (26) LOW et KROMA. — *Klinische Wochenschrift*, 2 Avril 1932, n° 14.
- (27) LUNDGAARD et HOLBOELL. — *Journ. of Biol. Chim.* LXVIII, n° 2, Mai 1926, LXX n° 1, 1926.
- (28) MAY et LAYANI. — *Soc. Med. Hop.* 20 Fev. 1929.
- (29) MAYER et SCHAEFFER. — Recherches sur la teneur des tissus en lipoïdes. 1913, *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.* XV, p. 511, 534, 773, 984.
- (30) MAYER et SCHAEFFER. — Variations de la teneur en lipoïdes et activité physiologique des tissus : cas de la régulation thermique. 1914, *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.* XVI, p. 325, 344.
- (31) OSBORNE et MENDEL. — *Journ. of Biol. Chemistry*, n° 1, Février 1924.
- (38) RATHERY et Mlles GIBERT et Yv. LAURENT. — Insuline et glycogène (3^e Mémoire) *Annales de Phy-*

siologie et de Physico-Chimie Biologique, T. VIII, n° 3. 1932.

- (33) RATHERY et KOURILSKY. — *Ann. de Physiol. et de Physico-Chimie Biologique*, T. VI n° 1 1930.
- (34) RATHERY Mlle LAURENT et Mlle GIBERT. — *Société de Chimie Biologique*. Fév. 1932.
- (35) ROGER (G. H.) — *Traité de physiologie normale et pathologique* T. I. p. 38.
- (36) ROGER (G. H.) — *Traité de physiologie normale et pathologique*, T. III p. 15.
- (37) ROSENFELD. — Le métabolisme des graisses. *Medizinische Klinik*, T. XXVIII, n° 21, 20 Mai 1932.
- (38) SIMONNET. — *Procès verbal Soc. Chimie Biol.* Juin 1924, T. VI 1924, p. 500. Rôle du foie dans le mécanisme de l'action hypoglycémiant de l'insuline chez l'animal normal.
- (39) TERROINE. — Nouvelles recherches sur l'influence de l'inanition et de la suralimentation sur la teneur des tissus en substances grasses et lipoïdiques. 1914, *Jour. de Physiol. et Pathol. gén.* XVI, p. 408.
- (40) TERROINE. — Contribution à la connaissance des substances grasses et lipoïdiques. *Ann. des Sc. Natur., Zool.*, 10^e série, IV, p. 1. 1919.
- (41) TERROINE et WEILL. — Indices lipocytiques des tissus au cours d'états physiologiques variés. 1913, *Jour. de Physiol. et Pathol. gén.* XV p. 549.

- (48) TERROINE. — Nouvelles recherches sur l'influence de l'inanition et de la suralimentation sur la teneur des tissus en substances grasses et lipoïdiques. *Journ. de Physiol. et Pathol. gén.* XV. p. 549 (1914).
-

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I.

<i>Considérations préliminaires. Point de départ de nos recherches</i>	7
--	---

CHAPITRE II.

<i>Choix des techniques expérimentales</i>	13
--	----

CHAPITRE III.

<i>Résultats expérimentaux</i>	18
--------------------------------------	----

CHAPITRE IV.

<i>Discussion et interprétation des résultats</i>	33
I. — Les modifications de glycogène hépatique par l'insuline	33
II. — Le glycogène peut-il être considéré comme l'unique substance de réserve du sucre ?.....	36
III. — Le sucre protéidique compense-t-il par son augmentation l'hypoglycémie insulinique ?.....	41
IV. — La graisse, substance de réserve glucigène....	44
V. — Action de l'insuline sur la mise en réserve du glucose	46
VI. — Circonstances dans lesquelles augmentent les lipides de foie	47

CHAPITRE V.

<i>Conclusions</i>	51
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	53



